



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel do HPV no carcinoma orofaríngeo

André Morgado Inácio André

MAIO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel do HPV no carcinoma orofaríngeo

André Morgado Inácio André

Orientado por:

Dr. Marco Simão

MAIO'2019

RESUMO

O vírus do papiloma humano (HPV) relaciona-se com diversas neoplasias, sendo as mais relevantes o cancro do colo do útero e o carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço. De facto, a infeção por este vírus tem um papel importante na formação de cancro, nomeadamente através das proteínas virais E7 e E6.

Assim, elaborou-se esta revisão por forma a compreender os mecanismos que levam à carcinogénese dos carcinomas orofaríngeos através da infeção por HPV, bem como entender qual a relevância deste vírus para o prognóstico e terapêutica dos mesmos.

O prognóstico dos doentes com carcinoma orofaríngeo HPV-16 positivo revelou-se melhor relativamente ao dos restantes doentes, o que é consistente com a hipótese de os tumores HPV-positivos e HPV-negativos serem distintos e terem diferentes causas, perfis de fatores de risco e *survival outcomes*.

Tem existido um grande esforço para a pesquisa de ferramentas que permitam utilizar a patogénese deste subgrupo de tumores para uma diminuição da mortalidade destes doentes, nomeadamente através de vacinas terapêuticas que tenham como alvo as estirpes de HPV responsáveis por esta patologia.

Palavras-chave: HPV, carcinoma, orofaríngeo, prognóstico, vacinas, terapêutica

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is related to various cancers, the most relevant being cervical cancer and head and neck squamous cell carcinoma. In fact, this virus' infection has an important role for the formation of cancer, namely through the viral proteins E7 and E6.

Therefore, an article review was carried out in order to understand the mechanisms that lead to the carcinogenesis of the oropharyngeal carcinomas through the HPV infection, as well as to understand what the relevance of this virus is to the prognosis and therapeutic of this pathology.

The prognosis of the patients with HPV-16 positive oropharyngeal carcinoma was found to be superior when compared to the patients with HPV-16 negative oropharyngeal carcinoma, which is consistent with the hypothesis that the HPV-positive and HPV-negative tumors are distinct and have different causes, risk factor profiles and survival outcomes.

There has been an extensive research effort for tools that will allow us to use the pathogenesis of this subgroup of tumors, in order to decrease the mortality of these patients, namely through therapeutic vaccines that will target the responsible HPV types.

Key words: HPV, carcinoma, oropharyngeal, prognosis, vaccines, therapeutic

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

ÍNDICE	5
INTRODUÇÃO	6
1. VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO	8
1.1. DESCRIÇÃO GERAL DO VÍRUS	8
1.2. ORGANIZAÇÃO GENÓMICA E PROTEÍNAS VIRAIS	8
1.3. DIFERENTES ESTIRPES DE HPV	9
1.4. VACINAÇÃO	10
1.5. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HPV	10
2. CARCINOMA OROFARÍNGEO	11
2.1. EPIDEMIOLOGIA E GENERALIDADES	11
2.2. ETIOLOGIA	12
2.1. APRESENTAÇÃO CLÍNICA	12
2.2. AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO	13
EXAME CLÍNICO	13
CONSIDERAÇÕES IMAGIOLÓGICAS	13
ESTADIAMENTO PRÉ-TRATAMENTO	14
2.3. PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPÊUTICA	14
3. O HPV COMO BIOMARCADOR DE PROGNÓSTICO PARA O COCE	15
4. O HPV-16 COMO BIOMARCADOR PREDITIVO PARA O COCE	16
5. VACINAÇÃO TERAPÊUTICA	16
CONCLUSÃO	18
BIBLIOGRAFIA	19

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço (CCECP) é o sexto tipo de cancro mais comum mundialmente com aproximadamente 633,000 novos casos diagnosticados e 355,000 mortes anualmente. Ao longo dos últimos 10-15 anos, os paradigmas tradicionais destes carcinomas têm-se vindo a alterar significativamente, começando estes a surgir como um grupo heterogéneo de doenças, com alterações genéticas moleculares distintas.

O vírus do papiloma humano (HPV) tem sido relacionado com a patogénese do carcinoma de células escamosas (CCE) desde a década de 70 e, em 1995, foi reconhecido pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) que os tipos de alto risco HPV 16 e 18 eram carcinogénicos em humanos. O papel do HPV no cancro do colo do útero é bem descrito, no entanto, os tipos de HPV de alto risco estão também relacionados com outros tumores anogenitais e de células escamosas da cabeça e do pescoço, ou potencialmente com os carcinomas de células escamosas cutâneos.

Desde que foi proposta e identificada, a infeção por HPV tem sido cada vez mais reconhecida como um fator etiológico *major* para os CCECP, particularmente um subgrupo com origem na orofaringe, mais comumente na base da língua e amígdalas palatinas. Este subgrupo tem-se revelado como uma entidade clínica e patológica distinta em comparação com os CCECP tradicionalmente relacionados com o tabaco e o álcool. As alterações genéticas específicas induzidas pela expressão das proteínas E6 e E7 do HPV definem este subgrupo. Em contraste, os CCECP associados ao tabaco são normalmente mais diversos geneticamente. Os tumores da orofaringe relacionados com o HPV possuem especificidade para o núcleo da célula tumoral, integração do DNA do HPV na célula hospedeira e número elevado de cópias virais, fornecendo evidência para o papel funcional do HPV na patogénese destes tumores.^{1 2 3}

4

Nos Estados Unidos da América, os dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) indicam que a proporção de todos os CCECP que são orofaríngeos quase duplicou ao longo de três décadas, de 18% em 1973 para 31% em 2004. Estes dados realçam a necessidade de identificar o cancro orofaríngeo relacionado com HPV e objetivar tratamentos baseados em defeitos celulares e comportamentos celulares conhecidos.⁵

Esta revisão visa aprofundar a fisiopatologia da infecção pelo HPV e desenvolvimento do carcinoma orofaríngeo, bem como salientar a importância deste vírus para o prognóstico e terapêutica deste cancro.

Para a realização deste trabalho foi elaborada uma pesquisa em diversos artigos que se encontram referenciados na bibliografia. Recorreu-se a diferentes motores de busca dos quais se destaca o *PubMed*, utilizando-se vários termos, nomeadamente: *HPV infection*, *Oropharyngeal cancer*, *HPV epidemiology*, *HPV and Oropharyngeal carcinoma*, *HPV vaccination*.

1. Vírus do papiloma humano

1.1. Descrição geral do vírus

Os vírus do papiloma humano (HPV) são pequenos vírus de cadeia dupla de DNA que infectam o epitélio estratificado. Os HPV podem ser divididos entre os que infectam as superfícies cutâneas e as superfícies mucosas. Estes vírus causam geralmente lesões proliferativas benignas ou verrugas, existindo, no entanto, subgrupos virais que causam lesões pré-malignas e malignas.⁶

1.2. Organização genómica e proteínas virais

A organização genómica de todos os papilomavírus é semelhante e consiste numa *early (E) region*, numa *late (L) region*, e uma *upstream regulatory region (URR)* não codificante. Os tipos oncogénicos de HPV conseguem imortalizar os queratinócitos humanos, e esta atividade deve-se aos seus produtos genéticos precoces E6 e E7. Como exemplo, a proteína E6 facilita a degradação da proteína supressora de tumores p53, e a proteína E7 liga-se à proteína do gene retinoblastoma (Rb) e às proteínas com esta relacionadas, facilitando assim a formação do tumor. Para além disto, as proteínas E1 e E2 modulam a replicação do DNA viral e regulam a expressão génica. O gene L1 codifica a *major capsid protein*, que corresponde a 80% da massa viral. O L2 codifica a *minor capsid protein*.⁷ (Fig. 1)

Protein	Role in the virus life cycle
E1	Genome replication: ATP-dependent DNA helicase.
E2	Genome replication, transcription, segregation, encapsidation. Regulation of cellular gene expression. Cell cycle and apoptosis regulation.
E4	Remodels cytokeratin network. Cell cycle arrest. Virion assembly.
E5	Control of cell growth and differentiation. Immune modulation
E6	Oncoprotein. Inhibits apoptosis and differentiation. Regulates cell shape, polarity, mobility and signalling.
E7	Cell cycle control. Controls centrosome duplication.
L1	Major capsid protein
L2	Minor capsid protein. Recruits L1. Virus assembly.

Fig. 1: Os principais papeis das proteínas expressas por HPV de alto risco. In Graham S V. *Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. Future Microbiol.*

1.3. Diferentes estirpes de HPV

Os determinantes antigénicos de conformação da estirpe específica de HPV estão localizados na *virion surface*. As estirpes distinguem-se umas das outras pelo grau de homologia de sequência de ácidos nucleicos. Estirpes distintas partilham <90% das suas sequências de DNA em L1. São reconhecidas mais de 100 estirpes de HPV, e estirpes específicas estão associados a manifestações clínicas específicas. Por exemplo, o HPV-1 provoca verrugas plantares, o HPV-6 provoca verrugas anogenitais, e a infeção por HPV-16 pode dar origem a displasia do colo do útero e cancro do colo do útero invasivo.⁷ O HPV-16 provoca ainda carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço.⁸ (Fig. 2)

Site	Disease
Skin	Deep plantar warts
	Common warts
	Butchers' warts
	Periungal warts
	Carcinoma and keratosis in epidermodysplasia verruciformis
Anogenital tract	Anogenital warts
	Cervical, vulvar, perianal intraepithelial neoplasia
	Carcinoma of the cervix, vulva, anus, penis
Respiratory tract	Recurrent respiratory papillomatosis
	Squamous cell carcinoma of the larynx, tonsils, tongue base, sinuses, lung
Other	Conjunctival papillomatosis
	Oesophageal cancer
	Various carcinomas associated with immunodeficiencies and HIV-related.
	Breast cancers?

Fig. 2: Lista de doenças causadas pela infeção do HPV. In Graham S V. *Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. Future Microbiol.*

1.4. Vacinação

Foram desenvolvidas vacinas cujo alvo são os genótipos de HPV de alto e baixo risco mais comuns. Surgiram primeiro, em 2006, duas vacinas para uso clínico, após ensaios clínicos de fase 3, que demonstraram eficácia, segurança e imunogenicidade contra as estirpes de HPV em causa. Atualmente, as vacinas disponíveis incluem vacinas bivalentes (2vHPV, que têm como alvo os HPV 16 e 18), quadrivalentes (4vHPV, que têm como alvo os HPV 16/18/6/11), e nonavalentes (que têm como alvo os HPV 16/18/6/11, bem como os cinco tipos oncogénicos mais comuns encontrados em cancro do colo do útero, 31/33/45/52/58). Para que estas vacinas tenham o maior impacto possível, o objetivo é vacinar mulheres adolescentes antes do início da vida sexual e alcançar uma cobertura alta da população alvo. Alguns países implementaram *catch-up programs* para mulheres mais velhas e vacinação de rotina para homens adolescentes por forma a aumentar a cobertura populacional total e potenciar a proteção de grupo.^{9 4 10}

1.5. História natural da infeção por HPV

Estes vírus penetram no epitélio através de microlesões e infetam as células epiteliais basais onde mantêm um número de cópias de 50-100 genomas por célula. Estas células dividem-se e uma das células filhas mantém-se na camada basal, enquanto que a outra se dirige para as camadas mais apicais e inicia a sua diferenciação terminal. As células diferenciadas contêm muito pouca – ou quase nenhuma – maquinaria replicativa, não podendo o vírus propagar-se se as células completarem a sua diferenciação. Assim sendo, o vírus necessita de estimular a progressão da fase G1 para a fase S, para que se forme o ambiente ideal para a replicação de DNA. No entanto, é necessário algum nível de diferenciação já que o promotor final, que regula a codificação de mRNA para as proteínas da cápside só é ativado em células parcialmente diferenciadas. À medida que as células infetadas se deslocam para a região mais apical do epitélio e se diferenciam parcialmente, o DNA viral é amplificado na camada granular, a fase final da transcrição genética e tradução ocorrem perto do topo do epitélio e a junção das partículas virais ocorre no estrato córneo. A células

infetadas são descartadas do topo do epitélio e podem ser transmitidas diretamente a outros indivíduos (Fig. 3). Em vírus que infetam superfícies cutâneas, as células infetadas podem permanecer presentes nesse ambiente antes do vírus ser transmitido a uma nova superfície epitelial. A transmissão de vírus que infetam superfícies mucosas pode ocorrer durante o contacto durante o ato sexual.⁶

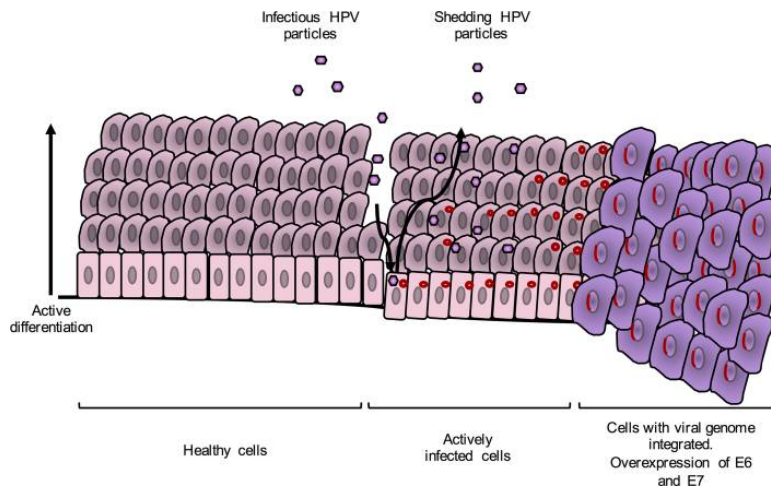


Fig. 3: Ciclo de vida de um HPV de alto risco. In Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. *Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. Papillomavirus Res (Amsterdam, Netherlands).* 2018;5:46-58. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.006

2. Carcinoma orofaríngeo

2.1. Epidemiologia e generalidades

A incidência do carcinoma orofaríngeo está a aumentar significativamente em países desenvolvidos devido à infeção por HPV, sendo o HPV-16 o subtipo predominantemente responsável. A maioria dos cancros orofaríngeos são carcinomas orofaríngeos de células escamosas (COCE). A proporção de casos com evidência de infeção por HPV tem subido rapidamente e este vírus é agora responsável por mais de 70% dos COCE na Europa e nos Estados Unidos da América (Fig. 4).⁸



Fig. 4. Carcinoma de células escamosas HPV-positivo. In Shaw R, Robinson M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(6):423-429. doi:10.1016/j.bjoms.2010.06.023

2.2. Etiologia

Em virtualmente todas as regiões do mundo, as taxas de incidência do cancro orofaríngeo são significativamente maiores nos homens do que nas mulheres. Numa análise recente pela base de dados *Cancer Incidente in Five Continents*, as taxas de incidência de cancro orofaríngeo entre mulheres aumentou predominantemente em países onde as taxas de carcinomas de células escamosas da cavidade oral e do pulmão também aumentaram, o que é consistente com o papel do aumento da exposição ao tabaco por parte das mulheres, mais do que a infecção por HPV. Em contraste, as taxas de cancro orofaríngeo aumentaram nos homens em regiões onde as taxas de tumores de células escamosas da cavidade oral e do pulmão diminuíram, o que é consistente com a associação com o HPV.¹¹

2.1. Apresentação clínica

Frequentemente, os doentes apresentam um nódulo cervical, acompanhado de poucos sintomas. Podem ainda queixar-se de odinofagia, dor lingual, otalgia, disfagia e/ou alterações da qualidade vocal (*hot potato voice*).⁸

2.2. Avaliação e estadiamento

Exame clínico

A endoscopia direta flexível do trato aerodigestivo superior é vital para avaliar os limites de extensão do tumor, como são exemplo a invasão direta do palato mole da superfície anterior para a posterior, a extensão inferior de tumores da parede lateral faríngea para a valécula e fossa piriforme, e a extensão superior de cancros da amígdala para a nasofaringe e base do crânio.⁸

Considerações imagiológicas

A ressonância magnética (RM) com contraste é um ótimo método para o estadiamento do tumor primário, particularmente na avaliação da extensão para os tecidos moles, tal como para a base e/ou corpo da língua. A tomografia computadorizada (TC) poderá também ser necessária, especialmente para avaliar a extensão do atingimento ganglionar e invasão óssea (ex: corpo da mandíbula ou base do crânio em tumores da amígdala ou coluna cervical em tumores da parede posterior da faringe).

A presença de metástases ganglionares deve ser avaliada por TC ou RM em todos os doentes. A ecografia com ou sem biópsia por agulha deve ser realizada em todos os doentes que apresentem um nódulo cervical e, em mãos experientes, é um método preciso para o estadiamento do atingimento ganglionar.

As metástases à distância devem ser avaliadas por TC torácica e do abdómen superior, por forma a excluir invasão metastática pulmonar e hepática.

A tomografia por emissão de positrões com fluoro-deoxi-glicose em combinação com TC (F-FDG PET-CT) poderá ser utilizada para informação adicional para o estadiamento, particularmente quando este é difícil de avaliar clinicamente ou existe incerteza ou achados dúbios por outros métodos de imagem. A PET tem ainda um papel importante na avaliação de tumores recorrentes e consegue detetar recorrência em locais de tumor primário, gânglios cervicais e/ou metástases à distância. Para além disto, o F-FDG PET-CT é também

recomendado para a avaliação da reposta aproximadamente três meses após quimioterapia, particularmente em doentes com doença ganglionar avançada.

A realização de panendoscopia sob anestesia é fortemente recomendada para avaliar a extensão e ressecabilidade do tumor primário e excluir novos tumores primários, especialmente na hipofaringe e esófago.⁸

Estadiamento pré-tratamento

Para tumores orofaríngeos, o estadiamento pré-tratamento do tumor primário é baseado na *tumour-node-metastasis (7th edition)*:

Tx: Não é possível avaliar o tumor primário

T0: Não há evidência de tumor primário

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor cuja maior dimensão é inferior ou igual a 2cm

T2: Tumor cuja maior dimensão é superior a 2cm mas igual ou inferior a 4cm

T3: Tumor cuja maior dimensão é superior a 4cm

T4a: Tumor invade a laringe, músculo profundo/extrínseco da língua, pterigoideu medial, palato duro ou a mandíbula

T4b: Tumor invade o músculo pterigoideu lateral, processos pterigoideos, nasofaringe lateral, ou base do crânio ou encapsula a artéria carótida⁸

2.3. Princípios gerais da terapêutica

Para os estadios iniciais (T1-T2 N0), cirurgia ou radioterapia são igualmente eficazes no controlo loco-regional e na sobrevida global. Para doentes com envolvimento ganglionar (T1N1, T2N1), a ressecção do tumor primário com disseção cervical ou radioterapia adjuvante é eficaz. Para doentes com estadios T mais avançados e estadios ganglionares (III, Iva e IVb), o tratamento ideal passa por uma dose alta de Cisplatina e, concomitantemente, radioterapia. Nestes últimos casos, os doentes correm risco de desenvolver toxicidade a longo prazo, que é

secundária à lesão dos músculos constritores da faringe, glândulas salivares, pele e glândula tireoide.¹²

3. O HPV como biomarcador de prognóstico para o COCE

Dados publicados indicam que a positividade a HPV do tumor é um determinante forte e consistente de maior sobrevida, independentemente da estratégia terapêutica, com taxas de sobrevida a 5 anos entre doentes com tumores HPV-positivos de aproximadamente 75 a 80%, versus 45 a 50% entre doentes com tumores HPV-negativos.

A positividade para o HPV é um fator de prognóstico independente no que diz respeito à sobrevida global e sobrevivência sem progressão de doença em doentes com COCE, o que é consistente com a hipótese de os COCE HPV-positivos e HPV-negativos serem distintos e terem diferentes causas, perfis de fatores de risco e *survival outcomes*. A maior taxa de sobrevida em doentes com cancro HPV-positivo é devida, em parte, a um maior controlo loco-regional, o que reflete a maior sensibilidade intrínseca à radiação. Apesar de as taxas de resposta à quimioterapia de indução serem superiores em tumores HPV-positivos, a terapia com Cisplatina como único agente, não parece afetar de forma diferente a eliminação de metástases ocultas à distância.

Os dados indicam claramente que a positividade a HPV e o tabaco são fatores independentes de prognóstico *major* em doentes com COCE, provavelmente por determinarem o perfil molecular do cancro e, por conseguinte, a resposta à terapêutica. Apesar dos carcinomas HPV-positivos serem geneticamente distintos dos HPV-negativos no que diz respeito a padrões de perda de heterozigotia, alterações cromossómicas, e perfis de expressão génica e de serem inversamente correlacionados com biomarcadores de pior prognóstico em CCECP (ex: mutações do p53 ou expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico), não foi demonstrado nenhum mecanismo específico que explique a maior taxa de resposta à terapêutica por radiação e à quimioterapia entre doentes com cancro HPV-positivo.

Dados epidemiológicos indicam que o tabaco não é um cofator forte para o desenvolvimento de carcinoma das células escamosas da orofaringe HPV-positivo. No entanto, existem dados que revelam que o comportamento biológico de um tumor HPV-positivo pode

ser alterado pelo consumo de tabaco. As alterações genéticas induzidas pelos agentes cancerígenos associados ao tabaco podem tornar os tumores HPV-positivos menos responsivos à terapia. A probabilidade de tais alterações genéricas parece aumentar à medida que aumenta o número de Unidades Maço-Ano.

Apesar de não existir evidência direta de ensaios clínicos formais que guiem decisões terapêuticas com base na positividade a HPV, futura investigação clínica poderá abrir novas portas. A combinação entre o estado de positividade a HPV, as Unidades Maço-Ano e o estadiamento do cancro poderão ser utilizados para classificar os doentes em baixo, intermédio ou alto risco de falecimento. Será importante incorporar o estado HPV e a exposição ao tabaco como determinantes não anatómicos para a classificação do risco e seleção para terapêutica em doentes com COCE.^{13 14 15 16}

4. O HPV-16 como biomarcador preditivo para o COCE

Um biomarcador preditivo é uma medida biológica objetiva de um tumor ou doente, que serve como um guia útil no que toca à resposta a um certo tratamento. O HPV-16 tem um elevado potencial de ser um biomarcador preditivo valioso no COCE. Doentes com HPV-16 tendem a não sobre expressar o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o que dissuadiu alguns oncologistas de usar agentes terapêuticos como o Cetuximab para o bloqueio do EGFR, apesar de este facto não ter sido testado em ensaios. Para além disto, e com o leque existente de agentes terapêuticos tóxicos, mas eficazes para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, tornou-se claro que o HPV é muito menos útil como um marcador preditivo do que como biomarcador de prognóstico.^{5 17 18}

5. Vacinação terapêutica

No carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço mediado por HPV-16, é sabido com alguma certeza qual a lesão molecular inicial, sendo esta um alvo terapêutico óbvio (oncoproteínas E6 e E7). Este facto contrasta com a heterogeneidade genómica exibida pelos carcinomas de células escamosas da cabeça e do pescoço HPV-negativos.⁵

Tem sido observado que a *clearance* espontânea e a progressão lenta de infecções por HPV estão associadas a uma resposta imune forte mediada por células envolvendo principalmente células *T-helper* tipo 1 e células T citotóxicas derivadas de células T CD4+ e CD8+, respetivamente. As oncoproteínas E6 e E7 são essenciais para o estabelecimento e manutenção de malignidade. Estas proteínas também são expressas constitutivamente e em altos níveis, e representam por isso alvos quase ideais para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra infecções e lesões por HPV. Outras proteínas úteis como alvo, no caso de infecção viral precoce, são as E1 e E2, que são expressas em níveis superiores às E6 e E7 em estadios iniciais, antes da integração viral do genoma. Uma vacina terapêutica ideal teria como alvo estas proteínas, por forma a induzir repostas específicas pela parte das células T tipo 1 e linfócitos citotóxicos que permitisse eliminar células infetadas e malignas (Fig. 5). No entanto, não há vacinas terapêuticas para HPV aprovadas para humanos. Ainda assim, tem havido inúmeros estudos que deram origem a vacinas candidatas promissoras testadas em ensaios clínicos. Apesar do atual sucesso destas vacinas, mantem-se a preocupação que estas possam resultar em produtos dispendiosos, tornando-se inacessíveis a países mais pobres, que têm as incidências mais altas.^{19 20 21 22 23}

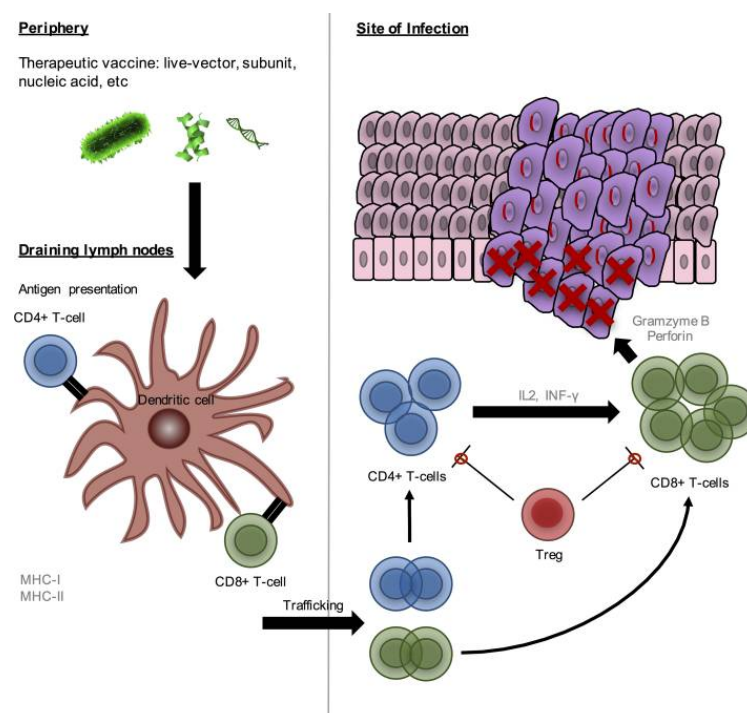


Fig.5: O mecanismo ideal de uma vacina terapêutica contra os cânceres relacionados com o HPV. In Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;5:46-58. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.006

CONCLUSÃO

O HPV é um vírus com uma organização genómica que o permite invadir o epitélio estratificado, sendo a sua infeção hoje associada a inúmeras neoplasias, como é exemplo o carcinoma orofaríngeo. Os seus diversos produtos genéticos permitem às estirpes oncogénicas de HPV imortalizar células humanas, dando assim origem aos diversos tipos de cancros.

Foram desenvolvidas diversas vacinas eficazes, seguras e imunogénicas, que atuam por forma a prevenir a infeção pelos tipos mais oncogénicos de HPV. No entanto, um subgrupo de carcinomas orofaríngeos de células escamosas tem vindo a aumentar a sua incidência, representando hoje mais de 70% dos COCE na Europa e nos Estados Unidos da América. Assim, tem-se vindo a dirigir a investigação para o papel deste vírus, quer como valor prognóstico, quer como na resposta à terapêutica neste tipo de carcinomas. Os dados indicam que os tumores HPV-positivos implicam taxas de sobrevida a 5 anos superiores a tumores HPV-negativos, o que abre portas para novas formas de classificação do risco e seleção para terapêutica em doentes com estes carcinomas.

Existe uma necessidade de criar vacinas terapêuticas para o HPV, já que as vacinas atuais não têm efeitos terapêuticos. No entanto, até à data ainda não foi aprovada nenhuma vacina para uso comercial para o tratamento da infeção por HPV e os cancros relacionados.

Assim, o principal objetivo futuro será identificar subgrupos específicos de carcinoma de células escamosas, incluindo os relacionados com HPV, por forma a permitir, para além da prevenção, estratégias de tratamento individualizadas para que se atinga uma diminuição da mortalidade nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Woods R, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J Clin cases*. 2014;2(6):172-193. doi:10.12998/wjcc.v2.i6.172
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516
3. Martinez I, Wang J, Hobson KF, Ferris RL, Khan SA. Identification of differentially expressed genes in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):415-432. doi:10.1016/j.ejca.2006.09.001
4. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31:H1-H31. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.003
5. Shaw R, Robinson M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(6):423-429. doi:10.1016/j.bjoms.2010.06.023
6. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, McAnce DJ. Biology of human papillomaviruses. *Int J Exp Pathol*. 2001;82(1):15-33. doi:10.1046/J.1365-2613.2001.00177.X
7. Jameson JL, Loscalzo J, Longo D, Kasper D, Hauser S, Fauci A. *Harrison's Principles of Medicine*. 19th ed.; 2016.
8. Mehanna H, Evans M, Beasley M, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S90-S96. doi:10.1017/S0022215116000505
9. Lee L, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research*. 2017;6. doi:10.12688/F1000RESEARCH.10691.1
10. Brisson M, Bénard  , Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Heal*. 2016;1(1):e8-e17. doi:10.1016/S2468-2667(16)30001-9

11. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559. doi:10.1200/JCO.2013.50.3870
12. Marur S, Burtneß B. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treatment: current standards and future directions. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(3):252-258. doi:10.1097/CCO.0000000000000072
13. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
14. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793107>. Accessed May 2, 2019.
15. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025
16. Marur S, Burtneß B. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treatment. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(3):252-258. doi:10.1097/CCO.0000000000000072
17. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2656-2664. doi:10.1002/ijc.23458
18. Tandon S, Tudur-Smith C, Riley RD, Boyd MT, Jones TM. A Systematic Review of p53 as a Prognostic Factor of Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Four Main Anatomical Subsites of the Head and Neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):574-587. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0981
19. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;5:46-58. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.006
20. van der Burg SH, Melief CJ. Therapeutic vaccination against human papilloma virus induced malignancies. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(2):252-257.

doi:10.1016/j.coi.2010.12.010

21. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350. doi:10.1038/nrc798
22. Morrow MP, Yan J, Sardesai NY. Human papillomavirus therapeutic vaccines: targeting viral antigens as immunotherapy for precancerous disease and cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(3):271-283. doi:10.1586/erv.13.23
23. Vici P, Pizzuti L, Mariani L, et al. Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(10):1327-1336. doi:10.1080/14760584.2016.1176533